

(19) НАРОДНА
РЕПУБЛИКА
БЪЛГАРИЯ



Институт за
изобретения и
рационализации

ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
ПО АВТОРСКО СВИДЕТЕЛСТВО

(11) 17385

(61) Доп. към №

(62) Разд. от №

(51) C 07 d 51/64
51/70

(21) Рег. № 18962

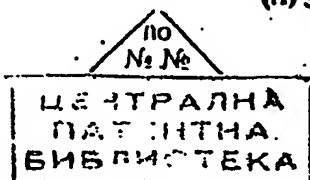
(22) Заявено на 09.11.71

(46) Публикувано в бюлетен № на 10.11.73

(45) Отпечатано на 29.03.78

(71) Заявител:

(72) Авторы:



Светлана Стоянова Зиколова
Кирил Асенов Нинов
Петър Николов Манолов
София

(54) ПРОИЗВОДНИ НА БЕНЗИХИДРИЛПИПЕРАЗИНА И МЕТОД
ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ

Изобретението се отнася до производни на бензихидрилпипера-
зин с обща формула I



в която R може да бъде алкилов радикал с 2 до 8 въглеродни атома,
алкенилов радикал с 3 или 4 въглеродни атома, фенилалкилов или дифе-
нилалкилов радикал с 2 или 3 въглеродни атома в алкиловата верига,
феноксетилов, нафтилметиленов, нафтилетиленов, бензоил-, p-хлор-
бензоил-, триметоксибензоил-, фенилацетилов, дифенилацетилов, ди-
фенилпропионилов, нафтилацетилов, циклохексонилов, циклопентилов,
диетиламиноетилов, диметиламиноетилов, пиперидиноетилов или
морфолиноетилов остатък, включително и техните фармакологично пово-

сими соли с неорганични или органични киселини, както и до метод за получаването им.

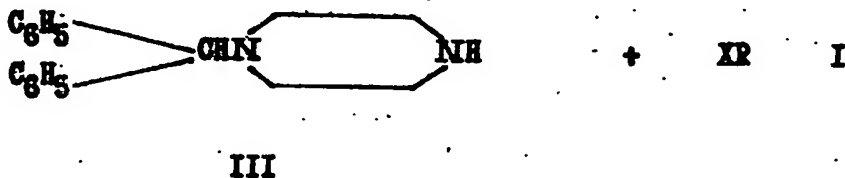
Невсполучените съединения могат да се разглеждат като ана-
логи на мажориски се вече в практиката белгийски препарат Пинариани.



от чиято структура е запазена: бензхидриллиперазиневата част.

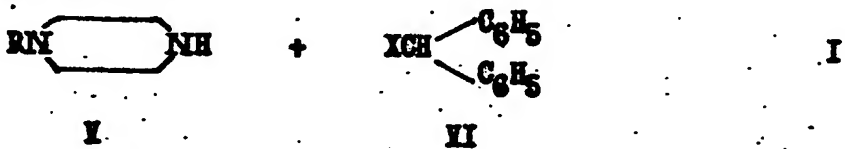
Съединенията с обща формула I се получават по два начина:

1. Като се излиза от бензихидрилхиперазин (III) и съответното халогенпроизводно (IV):



X - CI, BP.

2. При конденсации на съответно моносамостен пиперазин (V)
с бензидриноксигенид (VI)



X = CI with -R.

Изходните моносубституирани пиперазини (III и V) се аликират или ацилират в среда от палирен или моноирен разтвори (бензол, толуол, ксилол, метанол, етанол, етилен от инертен разтвори и вода) при обикновена температура или при нагряване в продълже-

име на половин до ест часа, до базите на съединения I.

Като кондензационно средство се използва магнезък от изходния амин или друго вещество с базични свойства, като например NaHCO_3 , Na_2CO_3 , пиридин, триетиламин и др.

Получените бази I по обикновените методи, чрез разтваряне в подходящ разтворител и утаяване с подходящ разтвор от съответната киселина или продухване с хлорогенородород дават желаните от нас соли.

Две от съединенията: N^1 -бензахидрил- N^4 -алилпиперазин (съединение № 7 от приложената таблица, с условен номер $A_5 - 2$) и N^1 -бензахидрил- N^4 -нафтилацетилпиперазин (съединение № 22 от таблицата, с условен номер $A_5 - 18$) са подложени на фармакологично проучване, обхващащо тестове за влияние върху сърдечно-съдовата система, вегетативната нервна система, гладката мускулатура и остра токсичност. Данните от проучванията показват, че съединенията са физиологично активни. Особено подчертан е вазодилатиращият ефект върху венечните съдове и увеличението на коронарния дебит в опити "in vitro" на съединението $A_5 - 2$. Последното увеличава коронарния дебит на препарат от изолирано топлокръвно сърце средно със 160 % при контрола с пропилламин - 108 % и цинаризин - 104 % (сравненията са направени с оптимално действащите концентрации на последните два препарата). Следователно $A_5 - 2$ в сравнение с пропилламина и цинаризина предизвиква с около 50 % по-голямо увеличение на дебита.

И двете съединения упражняват известен спазмолитичен ефект, който при $A_5 - 2$ е приблизително еднакъв с този на папаверина.

По отношение на вегетативната нервна система веществата имат слабо изразена активност. Върху уретанизирани котки съедине-

никти оказват краткотрайно хипотензивно действие.

Токсичността на веществата, изразена в LD_{50} , е средно около 100 мг/кг за мишки при интранеритоксично поглъщане, определена по Кайбер. Резорбцията им е добра. LD_{50} - 2 има индекс на резорбция около 2 и добра терапевтична ширина.

От този макар и предварителни фармакологични проучвания става ясно, че това са биологически активни вещества, които могат да бъдат обект на по-нататъшни проучвания с оглед създаването на нови ценни лекарствени средства.

Съединението с обща формула I са нови, неописани в литературата вещества. Значенията на R и точките на топене са дадени в таблица.

Следващият пример посочва не-подробно изобретението.

Пример: Получаване на N^1 -етил- N^4 -бензахидрил-пиперазин.

Към разтвор на 5,04 г (0,02 м) N -монобензахидрилпиперазин в 50 мл сух бензол, в присъствие на 2 г (0,024 м) $NaHCO_3$, при бъркане и нагряване на водна баня се извазва за 30 минути разтвор на 3,1 (0,02 м) етилхлорид в 50 мл сух бензол. Нагрява се и се бърка още 4 часа. След охлаждане се филтрува и суши над Na_2SO_4 . От бензолния разтвор се утаява чрез продухване със сух хлороводород или с лентен разтвор на пикринова киселина съответно хидрохлорид и нитрат.

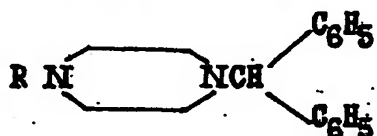
Хидрохлорид - т.т. $351-3^{\circ}$ (p). Изчислен състав в %: C 64,55; H 7,87; N 7,93; Cl 20,12; намерено C 64,70; H 7,56; N 7,77; Cl 20,11.

Нитрат - т.т. $232-3^{\circ}$ (p). Изчислен състав в %: C 50,12; H 4,07; N 15,12; намерено C 50,60; H 3,66; N 15,45.

Пример 2. Получаване на $N^1 - (\beta\text{-фенил})\text{-етил-}N^4\text{-бензхидрил пиперазин}$.

Към разтвор на 4 г (0,021 м) моно- $N-(\beta\text{-фенил})\text{-етил-}$ пиперазин и 80 мл сух бензол, в присъствие на 4 г (0,036 м) натриев карбонат при бъркане и нагреване на водна баня, за около 30 минути се налива разтвор на 4 г (0,021 м) бензхидрилхлорид в 20 мл сух бензол. Нагрява се и се бърка още 5 часа. След охлаждане и филтриране се буни над натриев сулфат и се отделя бензолът. Част от остатъка се разтваря в алкохол и о наситен разтвор на омаксова киселина в етер се утаява сол на получената база. След прекристализация се получава омаклат с т.т. $184 - 186^\circ$. Изчислено съдържание: С 64,93%, Н 5,97%, N 5,22%. Намерено при анализ: С 64,56%, Н 6,30%, N 4,99%.

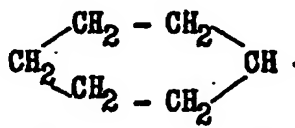
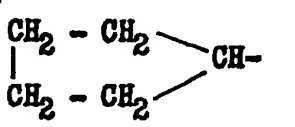
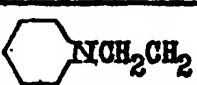

При този метод могат да се получат и всички съставни съединения, описани в таблицата.



ТАБЛИЦА

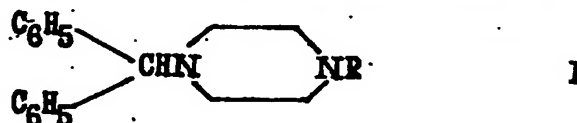
№ по ред	R	сол или база	T. T.
1	2	3	4
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2 -$	хидрохлорид пикрат	$251-3^\circ$ (p) $232-3^\circ$ (p)

1	2	3	4
2	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	хидрохлорид оксалат тартарат	237-40° 128-80° (p) 300-208° (p)
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат тартарат	105-8° (p) 218-21° (p) 198-200° (p)
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат тартарат	124-6° (p) 225-7° (p) 205-7° (p)
5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат тартарат	140-2° (p) 202-4° (p)
6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат тартарат	180-8° (p) 205-8° (p)
7	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	хидрохлорид	226-8°
8	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	179-181° (p) 210-12° (p)
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	184-6° (p)
10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	198-9° (p) 218-5° (p)
11	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2-$	оксалат	195-7° (p)
12	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	230-38° (p) 288-90° (p)
13	$\angle-\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2-$	оксалат	200-201° (p)
14	$\angle-\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	192-4° (p)
15	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	158-60° (p)
16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$	оксалат тартарат	140-42° 145-7°

1	2	3	4
17	$p - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}-$	хидрохлорид цитрат	$287-40^\circ$ $150-53^\circ$ (p)
18	$3,4,5.-(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CO}-$	база	$149-150^\circ$
19	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}-$	база	$141-3^\circ$
20	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCO}-$	пикрат	$188-190^\circ$ (p)
21	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CO}-$	база хидрохлорид	$113-5^\circ$ $128-30^\circ$
22	$\alpha - \text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO}-$	база хидрохлорид	$166-70^\circ$ $257-9^\circ$
23		оксалат тартарат цитрат	$193-5^\circ$ (p) $160-2^\circ$ $194-6^\circ$ (p)
24		оксалат тартарат цитрат	$186-8^\circ$ (p) $180-82^\circ$ (p) $100-102^\circ$ (p)
25	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	$167-169^\circ$ (p)
26	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$	оксалат тартарат	$154-6^\circ$ (p) $174-6^\circ$ (p)
27		оксалат тартарат	$132-6^\circ$ (p) $158-61^\circ$ (p)
28		оксалат тартарат	$160-2^\circ$ (p) $160-3^\circ$ (p)

Авторски претенции

1. Производни на бензхидринпиперазина с обща формула I



в която R е алкилов радикал с 2 до 8 въглеродни атома, алкенيلов радикал с три или четири въглеродни атома, фенилалкилов, или дифенилалкилов радикал с 2 или 3 въглеродни атома в алкиловата верига феноксоетилов, нафтилметилов, нафтилетилов, бензоилов, p-хлорбензоилов, триметоксибензоилов, фенилацетилов, дифенилацетилов, диметилпропионил, нафтилацетилов, циклохексонилов, циклопентил, диетиламиноетилов, диметиламиноетилов, пиперидиноетилов или морфолиноетилов остатък, включително и техните физиологично поносими соли с неорганични или органични киселини.

2. N¹-бензхидрин-N⁴-алкил-пиперазин.

3. Метод за получаване на бензхидринпиперазинови производни с обща формула I, съгласно претенция 1, характеризира се с това, че бензхидринпиперазин реагира със съответното халогенопроизводно съгласно схемата



4. Метод за получаване на бензхидринпиперазинови производни, съгласно претенция 1, характеризира се с това, че съответният N-монозаместен пиперазин реагира със съответното халогенопроизводно съгласно схемата



в които X е хлор или бром, а R има дадените в претенция 1 значения, в присъствие на разтворител и алкално кондензационно оредотве, при обикновена температура или при нагриване, до съединения I, след което последните по желание се превръщат в соли на неорганични или органични киселини.

Издание на Института за изобретения и рационализации
София, бул. "Настър" № 52

Пор. № 5589

Офсетова печатна база на ИИР

ТИРАЖ 200

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.